

【臨床試験】

内科領域における doripenem の有効性および安全性

齋藤 厚¹⁾・嶋田甚五郎²⁾・柴 孝也³⁾・稲松 孝思⁴⁾¹⁾琉球大学大学院医学研究科感染症制御学講座分子病態感染症学分野(現 日本赤十字社長崎原爆諫早病院*)²⁾聖マリアンナ医科大学³⁾東京慈恵会医科大学内科学(感染制御部)⁴⁾東京都老人医療センター感染症科

(平成17年1月11日受付・平成17年3月17日受理)

内科領域において、新規の注射用カルバペネム系抗菌薬である doripenem(DRPM)の後期第II相試験を実施した。

1. 臨床効果

慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎等(肺炎、肺化膿症、膿胸)、急性上気道感染症群の扁桃周囲膿瘍、胆道感染症の胆嚢炎を対象に、DRPM 1回250mg 1日2回、1回250mg 1日3回、1回500mg 1日2回のいずれかの用法・用量にて3~14日間投与した。臨床効果は全体で87.6%(92/105例)であった。疾患別には慢性呼吸器疾患の二次感染93.1%(27/29例)、肺炎等84.9%(62/73例)であり、急性上気道感染症群2例および胆道感染症1例も有効以上の臨床効果が得られた。

2. 細菌学的効果

細菌学的効果は、投与前後で菌の推移が検討できた36例全例で消失が確認され、消失率100.0%であった。

3. 安全性

安全性については、症状と臨床検査値異常に分けて評価した。

副作用(症状)発現率は1.9%(2/108例)、副作用(臨床検査値)発現率は30.2%(32/106例)であった。しかし、本薬剤に特有な副作用は報告されなかった。

以上の成績より、内科領域感染症患者に対してDRPM 1回250mgまたは500mg、1日2~3回投与により、十分な治療効果を有するものと考えた。

Key words: doripenem, respiratory tract infection, peritonsillar abscess, cholecystitis, clinical evaluation

Doripenem(DRPM, 一般名:ドリペネム水和物)は、塩野義製薬株式会社において創製された新規注射用カルバペネム系抗菌薬であり、ヒト腎デヒドロペプチダーゼI(DHP-I)に対して安定であることから¹⁾、安定化のための酵素阻害薬を併用することなく単剤として使用できる薬剤である。また、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルを有する^{2,3)}。その抗菌作用は殺菌的であり、緑膿菌に対する抗菌活性はカルバペネム系抗菌薬の中で最も強く、ceftazidime 耐性緑膿菌や imipenem 耐性緑膿菌に対する抗菌活性も強いことが特徴である^{4,5)}。

平成5年10月から第I相試験により本薬剤の忍容性および体内動態を確認した後、慢性呼吸器疾患の二次感染および複雑性尿路感染症を対象に前期第II相試験が実施され、治験薬の有効性および安全性についての検討が行われた⁶⁾。その結果、全体での有効率は96.0%(72/75例)であり、疾患別

は慢性呼吸器疾患の二次感染が95.1%(39/41例)、複雑性尿路感染症が97.1%(33/34例)であった。

以上の成績をふまえ、内科領域における対象疾患を拡大して有効性、安全性を検討したので、その成績を報告する。

なお、本治験は各医療機関の治験審査委員会の承認を得るとともに、平成2年10月1日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

平成9年1月から平成10年4月までに本治験に参画した55医療機関(Table 1)を受診し、扁桃周囲膿瘍、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸、胆嚢炎と診断された20歳以上79歳以下の症状・所見が明確な入院患者を対象として検討した。

また、症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる患

*長崎県諫早市多良見町化屋986-2

Table 1. Institutions participating in this study

Institution	Principal investigator
Hokkaido University Hospital	Yoshikazu Kawakami
Sapporo Social Insurance General Hospital	Katsunori Ohnishi
Hirosaki University Hospital	Toshihiro Suda
Hirosaki Municipal Hospital	Takio Takasugi
Hokusu Central Hospital	Kenji Kudo
Iwate Medical University, School of Medicine	Hiroshi Inoue
Sendai Kousei Hospital	Hiroyuki Nakai
Aizu General Hospital	Kazunao Niiduma
Akita Municipal General Hospital	Mitsunobu Honma
Nagai General Hospital	Hideki Ikeda
Ohta Nishinouchi Hospital	Takashi Ohta
Kasumigaura Hospital	Noboru Aosaki
Doai Memorial Hospital	Yasuyuki Sano
Jikei University Hospital	Kohya Shiba
Higashiutsunomiya Hospital	Kazuhisa Okada
Toranomon Hospital	Koichiro Nakata
Kyorin University Hospital	Hiroyuki Kobayashi
Kugayama Hospital	Hiroshi Sugiura
Saiseikai Yamagatasaisei Hospital	Hiroaki Takeda
National Tokyo Hospital	Harumi Shishido
Cancer Institute Hospital of JFCR	Izumi Hayashi
Tokyo Kyouzai Hospital	Masaru Koyama
Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center	Takashi Inamatsu
Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital	Fumio Matsumoto
Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital	Shigeki Odagiri
St. Marianna University Hospital	Jingoro Shimada
Kawasaki Municipal Hospital	Yasuo Matsuoka
Nishi-Niigata Chuo National Hospital	Koichi Wada
Shinrakuen Hospital	Nobuki Aoki
Suibaragou Hospital	Osamu Sekine
Toyama Prefectural Central Hospital	Saburo Izumi
Hamamatsu University Hospital	Atsuhiko Sato
Nagoya University Hospital	Kenzo Takagi
Nagoya Kouseiin Hospital	Kanzo Suzuki
Nara medical University Hospital	Nobuhiro Narita
	Mitsuru Konishi
Kobe University Hospital	Mitsuhiro Yokoyama
Kawasaki Medical University Hospital	Toshiharu Matsushima
Kawasaki Medical University Kawasaki Hospital	Nirou Okimoto
Hiroshima University Hospital	Michio Yamakido
Social Insurance Hiroshima Municipal Hospital	Teruomi Miyazawa
Fukuoka University Hospital	Minoru Yoshida
Kurume University Hospital	Kotaro Ohizumi
Oomuta Hospital	Tsuneo Ishibashi
Saga University Hospital	Shinichiro Hayashi
Nagasaki University Hospital	Shigeru Kono
Nagasaki University Institute of Tropical Medicine	Moritoshi Akiyama
Sasebo General Hospital	Ryusuke Mizukane
	Yoji Futsuki
Omura Municipal Hospital	Hiroyuki Hori
Imari Municipal Hospital	Hideki Sawa
	Takeshi Fujii
Oita University Hospital	Masaru Nasu
Oita Hospital	Hiroshi Kohno
Aino Memorial Hospital	Misao Tao
University of Ryukyus	Atsushi Saito
Ginowan Memorial Hospital	Takayuki Miyara
Total	55 institutions

Table 2. Laboratory test items and schedule

		Pre treatment	Day 3	Day 7	End of treatment
Arterious	PaO ₂ ^{a)}				
	PaCO ₂ ^{a)}				
	pH ^{a)}				
Hematology	RBC				
	hemoglobin				
	hematocrit				
	WBC				
	blood picture				
	platelet				
Others	ESR (1 h) ^{b)}				
	CRP ^{b)}				
	cold agglutination ^{a)}				
	mycoplasma pneumonia antibody ^{a)}				
Biochemistry	AST (GOT)				
	ALT (GPT)				
	ALP				
	total bilirubin				
	-GTP				
	lactate dehydrogenase				
	leucine aminopeptidase				
	BUN				
	serum-creatinine				
	Na				
	K				
Urinalysis	protein				
	glucose				
	sediment				

: indispensable, : as needed

^{a)} as needed in subjects with respiratory tract infection

^{b)} indispensable in subjects with respiratory tract infection

者や、重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、抗菌薬の有効性および安全性の評価が困難な患者などは治験対象から除外した。

なお、本治験の実施に先立ち、患者に治験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、治験参加について自由意思による同意を文書で得た。

2. 投与量、投与期間および投与方法

治験薬剤は DRPM 250 mg(力価)または 500 mg(力価)を含有するバイアルを用いて、皮内反応検査結果が陰性であることを確認した後、250 mg × 2 回/日、250 mg × 3 回/日または 500 mg × 2 回/日の用法・用量にて、点滴静注(30~60 分間)した。投与期間は 3~14 日間以内とし、対象から除外すべきと判断される患者条件が投与開始後に判明した場合、有害事象が発現し継続投与が不適切と

判断した場合、症状の改善が得られず継続投与が不適切と判断した場合、その他治験担当医師が投与中止の必要性を認めた場合には投与を中止することとした。

3. 併用薬剤

安全性に対する配慮から他のカルバペネム系抗菌薬において禁忌とされている sodium valproate(抗てんかん薬)の併用は禁止とした。

また、有効性評価に影響を及ぼすと判断される他の抗菌薬、副腎皮質合成ステロイド薬、ヒト免疫グロブリン製剤、コロナー刺激因子製剤の併用を禁止した。ただし、気管支喘息に対する吸入副腎皮質合成ステロイド薬に関しては、投与開始前からの使用で、その同量以下を継続する場合は併用を認めることとした。

その他、本治験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤(非副腎皮質ステロイド性消炎鎮痛薬、消炎

酵素薬, 解熱・鎮痛薬) を新たに併用することは避けることとした。

4. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

治験薬投与開始前に, 年齢, 体重, 入院区分, 性別(妊娠の有無), 感染症診断名とその重症度および病型, 基礎疾患・合併症とその重症度, アレルギー既往歴, 皮内反応検査の結果, 現病歴, 治験薬投与直前の化学療法などについて調査した。

2) 自覚症状, 他覚所見の観察

慢性呼吸器疾患の二次感染, 肺炎等では, 投与開始前, 投与3日後, 投与7日後および投与終了(中止)時に, 体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状およびチアノーゼの経過を確認した。

急性上気道感染症群では, 投与開始前, 投与3日後, 投与7日後および投与終了(中止)時に, 体温, 咽頭痛, 嚔下痛, 咽頭(扁桃)発赤・腫脹, 膿苔・膿栓および膿汁分泌量を確認した。

胆道感染症群では, 投与開始前, 投与3日後, 投与7日後および投与終了(中止)時に, 体温, 胸痛, 圧痛, 右季肋部痛, 筋性防禦, Blumberg 徴候, 悪心・嘔吐, 胆汁混濁, 黄疸および食欲を確認した。

3) 細菌学的検査

投与開始前, 投与3日後, 投与7日後および投与終了(中止)時に, 細菌の分離・同定および菌数測定を原則として各医療機関にて実施した。各医療機関にて分離した菌株は可能な限り検査集中実施機関において, 再同定ならびに DRPM および各種抗菌薬の感受性測定を実施することとした。なお, MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾(10^6 CFU/mL) に準じて行った。

4) 臨床検査

臨床検査の実施時期, 検査項目については Table 2 に示した。治験薬投与開始後, 臨床検査値に異常変動が認められた場合には, 投与開始時の値または施設基準値に復するまで追跡調査をした。異常変動の有無は, 日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」⁸⁾ に準じて判定した。

5) 有害症状

投与期間中ならびに投与終了(中止)時に自覚症状および他覚所見を調査し, 有害症状(有害な臨床症状)の有無を確認した。有害症状が発現した場合には, 速やかに適切な処置をとるとともに, 治験開始前の状態にほぼ回復するまで, あるいは問題のないレベルに達したと判断されるまで追跡調査を行い転帰を確認した。

5. 評価

1) 感染症重症度および基礎疾患・合併症重症度「軽症」, 「中等症」, 「重症」の3段階で判定した。

2) 臨床効果

投与開始3日後, 投与開始7日後, 投与終了時(また

は中止時)の各時点において, 投与開始時からの自覚症状, 他覚所見および検査所見の推移をもとに, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階または判定不能で判定した。

3) 細菌学的効果

投与終了時(または中止時)における原因菌の消長を観察し, 「消失(陰性化)」, 「減少(部分消失)」, 「不変」, 「不明」で判定した。また, 投与後出現菌が認められた場合には, 「菌交代現象(出現菌による炎症所見を伴わない場合)」, 「菌交代症(出現菌による炎症所見を伴う場合)」のいずれかに判別した。

4) 有害事象

有害事象の程度は, 有害症状と臨床検査値異常変動のそれぞれについて, 日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について⁹⁾に準じて判定した。

また, 治験薬との因果関係を, 患者の状態, 基礎疾患・合併症, 既往歴, 併用薬剤, 投与との時間的關係等を勘案し, 「関係がある」, 「多分関係がある」, 「関係があるかもしれない」, 「多分関係がない」, 「関係がない」の5段階で判定し, 「関係がある」, 「多分関係がある」, 「関係があるかもしれない」と判定されたものを副作用として扱った。

5) 概括安全度

統一判定として, 各症例ごとに全投与期間を通じて発現した副作用(症状および臨床検査値)の程度により, 「安全である(副作用が認められなかった場合)」, 「ほぼ安全である(副作用の程度が軽度の場合)」, 「やや問題がある(副作用の程度が中等度の場合)」, 「問題がある(副作用の程度が重度の場合)」の4段階または判定不能で判定した。

6) 有用性

臨床効果および概括安全度を勘案し, 「きわめて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用でない」の4段階または判定不能で判定した。

6. 症例の取り扱いと固定

症例検討委員会にて, 各症例ごとに判定・評価の妥当性および各観察, 評価項目間の整合性の検討を行った。症例検討による疑義事項については, 治験担当医師に再確認したうえで, 取り扱いを決定し, 最終固定とした。

II. 結 果

1. 患者背景

登録症例114例のうち, 対象外疾患などの9例を除いた105例を有効性の評価対象とした。疾患別の内訳は, 急性上気道感染症群が2例, 慢性呼吸器疾患の二次感染が29例, 肺炎等が73例, 胆道感染症が1例であり, これらの患者背景を Table 3 に示した。

感染症重症度については, 高度脱水症状, 呼吸不全, 意識障害のいずれかを有する場合を重症とする判定の目

Table 3. Patients profiles

Item	Total	Acute respiratory tract infection	Chronic respiratory tract infection	Pneumonia and others	Biliary tract infection	
Number of subjects	105	2	29	73	1	
Gender	male	72	0	18	54	0
	female	33	2	11	19	1
Age (yr)	20- < 30	7	1	0	6	0
	30- < 40	10	1	0	9	0
	40- < 50	7	0	1	6	0
	50- < 60	15	0	2	13	0
	60- < 70	21	0	7	14	0
	70- < 80	45	0	19	25	1
Severity of infection	mild	25	1	6	18	0
	moderate	80	1	23	55	1
Underlying disease	no	67	2	10	54	1
	yes	38	0	19	19	0
Complications	no	57	1	16	40	0
	yes	48	1	13	33	1
Antimicrobials in advance	none	73	1	21	51	0
	yes	31	1	8	21	1
	unknown	1	0	0	1	0
Type of infection	monomicrobial	33	1	16	16	0
	polymicrobial	6	0	2	4	0
	unknown	66	1	11	53	1
Dosage	250 mg × 2	63	2	17	43	1
	250 mg × 3	13	0	2	11	0
	500 mg × 2	29	0	10	19	0
Duration of therapy (days)	3-6	10	0	2	8	0
	7-8	47	2	16	29	0
	9-15	48	0	11	36	1

Table 4. Clinical efficacy at treatment end

Diagnosis	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		excellent	good	fair	poor		
Total	105	29	63	5	8	87.6	79.8-93.2
Acute respiratory tract infection	2	1	1	0	0		
Peritonsillar abscess	2	1	1	0	0		
Chronic respiratory tract infection	29	10	17	1	1	93.1	77.2-99.2
Chronic bronchitis with infection	4	3	1	0	0		
Bronchiectasis with infection	3	0	2	0	1		
Chronic respiratory disease with infection	6	1	4	1	0		
Other	16	6	10	0	0	100.0	79.4-100.0
Pneumonia and others	73	18	44	4	7	84.9	74.6-92.2
Pneumonia	61	17	37	2	5	88.5	77.8-95.3
Pulmonary suppuration	8	1	5	0	2		
Thoracic empyema	4	0	2	2	0		
Biliary tract infection	1	0	1	0	0		
Cholecystitis	1	0	1	0	0		

^{a)} Clinical efficacy: (excellent + good)/No. of subjects × 100

^{b)} C.I.: Confidence interval

Table 5. Clinical efficacy at Day 3

Diagnosis	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		excellent	good	fair	poor		
Total	105	24	52	19	10	72.4	62.8-80.7
Acute respiratory tract infection	2	1	0	0	1		
Peritonsillar abscess	2	1	0	0	1		
Chronic respiratory tract infection	29	10	13	6	0	79.3	60.3-92.0
Chronic bronchitis with infection	4	3	1	0	0		
Bronchiectasis with infection	3	0	2	1	0		
Chronic respiratory disease with infection	6	1	3	2	0		
Other	16	6	7	3	0	81.3	54.4-96.0
Pneumonia and others	73	13	38	13	9	69.9	58.0-80.1
Pneumonia	61	12	36	6	7	78.7	66.3-88.1
Pulmonary suppuration	8	1	2	3	2		
Thoracic empyema	4	0	0	4	0		
Biliary tract infection	1	0	1	0	0		
Cholecystitis	1	0	1	0	0		

^{a)} Clinical efficacy: (excellent + good)/No. of subjects × 100

^{b)} C.I.: Confidence interval

Table 6. Clinical efficacy at Day 7

Diagnosis	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		excellent	good	fair	poor		
Total	95	27	62	6	0	93.7	86.8-97.6
Acute respiratory tract infection	2	1	1	0	0		
Peritonsillar abscess	2	1	1	0	0		
Chronic respiratory tract infection	27	9	17	1	0	96.3	81.0-99.9
Chronic bronchitis with infection	3	2	1	0	0		
Bronchiectasis with infection	3	0	2	1	0		
Chronic respiratory disease with infection	5	1	4	0	0		
Other	16	6	10	0	0	100.0	79.4-100.0
Pneumonia and others	65	17	43	5	0	92.3	83.0-97.5
Pneumonia	55	16	37	2	0	96.4	87.5-99.6
Pulmonary suppuration	6	1	4	1	0		
Thoracic empyema	4	0	2	2	0		
Biliary tract infection	1	0	1	0	0		
Cholecystitis	1	0	1	0	0		

^{a)} Clinical efficacy: (excellent + good)/No. of subjects × 100

^{b)} C.I.: Confidence interval

Table 7. Clinical efficacy by dosage

Dosage	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		excellent	good	fair	poor		
250 mg × 2	63	18	39	1	5	90.5	80.4-96.4
250 mg × 3	13	2	8	2	1	76.9	46.2-95.0
500 mg × 2	29	9	16	2	2	86.2	68.3-96.1

^{a)} Clinical efficacy: (excellent + good)/No. of subjects × 100

^{b)} C.I.: Confidence interval

Table 8. Clinical efficacy by severity

Severity of infection	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		excellent	good	fair	poor		
Mild	25	6	17	0	2	92.0	74.0-99.0
Moderate	80	23	46	5	6	86.3	76.7-92.9

a) Clinical efficacy: (excellent + good)No. of subjects × 100

b) C.I.: Confidence interval

Table 9. Clinical efficacy at end of treatment, by causative organism

Causative organism	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		excellent	good	fair	poor		
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1	0	0	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0	2	0	0	
	<i>Streptococcus intermedius</i>	1	0	1	0	0	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16	9	7	0	0	
subtotal	21	10	11	0	0	100.0	83.9-100.0
Gram-negative bacteria	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	1	0	1	0	0	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	1	0	0	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	4	2	1	1	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	0	6	0	0	
subtotal	12	2	9	1	0	91.7	61.5-99.8
Polymicrobial infection	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	2	2	0	0	0	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	3	1	1	0	1	
	<i>Bacteroides uniformis</i> + <i>Prevotella oris</i>	1	0	1	0	0	
	subtotal	6	3	2	0	1	
Total	39	15	22	1	1	94.9	82.7-99.4

a) Clinical efficacy: (excellent + good)No. of subjects × 100

b) C.I.: Confidence interval

Table 10. Bacteriological effect

Diagnosis	No. of subjects	Bacteriological effect			Eradication ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		eradication (presumptive eradication)	decrease (partially eradication)	persistence		
Total	36	36	0	0	100.0	90.3-100.0
Chronic respiratory tract infection	16	16	0	0	100.0	79.4-100.0
Chronic bronchitis with infection	3	3	0	0		
Bronchiectasis with infection	1	1	0	0		
Chronic respiratory disease with infection	4	4	0	0		
Other	8	8	0	0		
Pneumonia and others	20	20	0	0	100.0	83.2-100.0
Pneumonia	18	18	0	0	100.0	81.5-100.0
Pulmonary suppuration	2	2	0	0		

a) Eradication: eradication (presumptive eradication)No. of subjects × 100

b) C.I.: Confidence interval

Table 11. Bacteriological effect, by causative organism

Causative organism	No. of subjects	Bacteriological effect		Eradication ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		eradication	persistence		
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	0	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2	0	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	20	0	
	subtotal	24	24	0	100.0
Gram-nega- tive bacteria	<i>Moraxella(Branhamella) catarrhalis</i>	3	3	0	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	0	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	7	7	0	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	5	0	
	subtotal	16	16	0	100.0
Anaerobe	<i>Bacteroides uniformis</i>	1	1	0	
	<i>Prevotella oris</i>	1	1	0	
	subtotal	2	2	0	
Total	42	42	0	100.0	91.6-100.0

^{a)} Eradication: eradication (presumptive eradication)/No. of subjects × 100

^{b)} C.I.: Confidence interval

Table 12. Nonlaboratory adverse drug reactions

No. of subjects analyzed	108
No. of subjects with at least one nonlaboratory adverse drug reaction	2
Incidence (%)	1.9
No. of nonlaboratory adverse drug reactions	2
Eruption	1
Diarrhea	1

Table 13. Laboratory adverse drug reactions

No. of subjects in the analyzed		106
No. of subjects with at least one laboratory adverse drug reaction		32
Incidence (%)		30.2
No. of laboratory adverse reactions		52
Hematology	WBC count decreased	2 (1.9)
	Band neutrophil percentage decreased	1 (1.6)
	Segmented neutrophil percentage decreased	1 (1.6)
	Eosinophil percentage increased	7 (7.0)
	Platelet count increased	1 (1.0)
Biochemistry	AST (GOT) increased	13 (12.6)
	ALT (GPT) increased	17 (16.7)
	ALP increased	6 (5.9)
	-GTP increased	3 (2.9)
	Serum potassium increased	1 (1.2)

(%) Occurrence: No. of laboratory adverse drug reactions/No. of subjects in each laboratory test analysis × 100

Table 14. Overall safety

No. of subjects	Overall safety				Safety ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
	safe	almost safe	slight problem	problem		
107	73	31	3	0	97.2	92.0-99.4

^{a)} Safety: (safe + almost safe)/No. of subjects × 100

^{b)} C.I.: Confidence interval

Table 15. Usefulness

No. of subjects	Usefulness				Usefulness ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
	very useful	useful	slightly useful	useless		
105	13	77	7	8	85.7	77.5-91.8

^{a)} Usefulness: (very useful + useful)/No. of subjects × 100

^{b)} C.I.: Confidence interval

安としたため、軽症が 25 例、中等症が 80 例、重症が 0 例であった。また、1 日投与量別には、250 mg × 2 回/日投与が 63 例、250 mg × 3 回/日投与が 13 例、500 mg × 2 回/日投与が 29 例であり、250 mg × 2 回/日投与を検用方法・用量とした症例が最も多かった。

2. 臨床効果

1) 臨床効果

有効性解析対象例 105 例における投与終了時臨床効果を Table 4 に示した。

終了時臨床効果は、「著効」29 例、「有効」63 例、「やや有効」5 例、「無効」8 例であり、有効率（著効 + 有効）は 87.6%（92/105 例）であった。疾患群別には、慢性呼吸器疾患の二次感染における有効率が 93.1%（27/29 例）、肺炎・肺化膿症・膿胸における有効率が 84.9%（62/73 例）であり、急性上気道感染症群の 2 例と胆嚢炎の 1 例は、いずれも有効以上の症例であった。

また、3 日後臨床効果、7 日後臨床効果における有効率は 72.4%（76/105 例）、93.7%（89/95 例）であった（Tables 5, 6）。

2) 用法・用量別臨床効果

用法・用量別の終了時臨床効果を Table 7 に示した。

最も多くの症例が検討された 250 mg × 2 回/日投与における有効率は、90.5%（57/63 例）であった。また、250 mg × 3 回/日投与、500 mg × 2 回/日投与における有効率は、それぞれ 76.9%（10/13 例）、86.2%（25/29 例）であった。

3) 感染症重症度別臨床効果

感染症重症度別の終了時臨床効果を Table 8 に示した。

軽症における有効率は 92.0%（23/25 例）であり、中等症における有効率は 86.3%（69/80 例）であった。

4) 原因菌別臨床効果

投与開始時の原因菌を特定することができた 39 例に

おける原因菌別臨床効果を Table 9 に示した。

単独菌感染における *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌検出例での有効率は 100.0%（21/21 例）、*Haemophilus influenzae*、*Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌検出例での有効率は 91.7%（11/12 例）であった。複数菌感染における 6 例については、「著効」3 例、「有効」2 例、「無効」1 例であった。

3. 細菌学的効果

有効性評価対象例 105 例のうち、原因菌の消長の評価が可能であった 36 例における細菌学的効果を Table 10 に示した。

全例「消失」であり、消失率は 100.0%（36/36 例）であった。

さらに、この 36 例から分離された 42 株における菌の消長を Table 11 に示した。

分離された原因菌は、グラム陽性菌が 3 菌種（24 株）、グラム陰性菌 4 菌種（16 株）、嫌気性菌 2 菌種（2 株）であり、すべて「消失」であった。また、投与終了時に、5 例において 8 株の投与後出現菌が認められたが、いずれも菌交代現象と判定された。

4. 安全性

1) 副作用（症状）

本薬剤による副作用（症状）が発現した症例は 2 例であり（Table 12）、いずれの症例も 500 mg × 2 回投与が選択された症例であった。1 例は中等度の皮疹が発現した症例であり、投与中止後、無処置にて速やかに消失した。もう 1 例は中等度の下痢が発現した症例であり、止瀉薬（albumin tannate, lactomin）で治療しながら本薬剤の投与は継続され、投薬終了に伴い消失した。

2) 副作用（臨床検査値）

本薬剤による副作用（臨床検査値）が発現した症例は 32 例であり（Table 13）、程度は軽度または中等度であった。異常変動の内訳は、発現件数が多いものから順に、

ALT (GPT) 上昇 17 件, AST (GOT) 上昇 13 件, 好酸球増多(症) 7 件, ALP 上昇 6 件, γ -GTP 上昇 3 件, 白血球減少(症) 2 件, 好中球(桿状核・分葉核)減少 2 件, 血小板増加 1 件, 血清カリウム上昇 1 件であった。患者の協力が得られず追跡調査が適わなかった 5 例を除き, いずれの副作用(臨床検査値)も正常化または改善したことが確認された。

3) 概括安全度

副作用(症状・臨床検査値)が評価できた 107 例における概括安全度を Table 14 に示した。

発現した副作用(症状・臨床検査値)の程度を勘案し, 評価された概括安全度は, 「安全である」73 例, 「ほぼ安全である」31 例, 「やや問題がある」3 例であり, 安全率は 97.2% (104/107 例)であった。

4) 有用性

臨床効果および概括安全度が評価できた 105 例における有用性判定を Table 15 に示した。

臨床効果および概括安全度を勘案して評価された有用性判定は, 「きわめて有用」13 例, 「有用」77 例, 「やや有用」7 例, 「有用でない」8 例であり, 有用率は 85.7% (90/105 例)であった。

III. 考 察

本薬剤は, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して, 幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有する²⁻⁴⁾。また, 緑膿菌に対する抗菌活性はカルバペネム系抗菌薬の中で最も強く, ceftazidime 耐性緑膿菌や imipenem 耐性緑膿菌に対する抗菌活性も強いことが特徴である⁵⁾。

今回, 前期第 II 相試験⁶⁾における検討結果をふまえて, 内科領域における対象疾患を拡大して有効性, 安全性の検討を行った。慢性呼吸器疾患の二次感染の他に対象となった疾患は, 肺炎, 肺化膿症, 膿胸, 扁桃周囲膿瘍, 胆嚢炎であり, 内科領域においてよくみられる疾患であった。

DRPM 250 mg \times 2 回/日, 250 mg \times 3 回/日, 500 mg \times 2 回/日のいずれかの用法・用量における 3~14 日間投与による臨床効果は, 全体で 87.6% (92/105 例)であった。疾患別には慢性呼吸器疾患の二次感染 93.1% (27/29 例), 肺炎等 84.9% (62/73 例)であり, 急性上気道感染症群 2 例および胆道感染症 1 例も有効以上の臨床効果が得られた。また, 3 日後臨床効果, 7 日後臨床効果における有効率は, 72.4% (76/105 例), 93.7% (89/95 例)であった。投与 3 日後時点での有効条件は投与終了時点とほぼ同条件に設定したにもかかわらず, 72.4% と投与 3 日後時点としては高い有効率が得られており, 本薬剤が早期効果を有することが示唆された。

用法・用量別の終了時臨床効果の有効率においては, 250 mg \times 3 回/日投与が 76.9% (10/13 例), 500 mg \times 2 回/日投与が 86.2% (25/29 例)であり, 250 mg \times 2 回/日

投与の 90.5% (57/63 例)に比べてやや低かった。これは, 治験担当医師が疾患や患者の病態を考慮して用法・用量を選択したことにより, 一般的に薬剤に反応しがたいとされるいわゆる難治性の疾患あるいは病態の悪い患者にこれらの投与量が選択されていると考えられた。感染症重症度の判定の目安を, 高度脱水症状, 呼吸不全, 意識障害のいずれかを有する場合を重症とすることにしたため, 重症と判定された症例はなかったが, 感染症重症度別の終了時臨床効果の有効率は, 中等症で 86.3% (69/80 例)であり, 軽症の 92.0% (23/25 例)に比べてやや低かった。これらのことを考慮すると, 250 mg \times 3 回/日投与, 500 mg \times 2 回/日投与における成績は, 250 mg \times 2 回/日投与と同様に本薬剤の有効性を評価できる成績であったと考える。

細菌学的効果は, 105 例中 36 例で検討することができた。その原因菌の内訳は, 慢性呼吸器疾患の二次感染や肺炎において主要な病原菌とされている *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* などの 42 株であり, 投与終了時には本薬剤の MIC を反映して, いずれの原因菌も消失となった。

安全性に関しては, 副作用(症状)が 108 例中 2 例, 皮疹と下痢が各 1 例で観察され, 発現頻度は 1.9% であった。副作用(臨床検査値)については, 106 例中 32 例に認められ, 発現頻度は 30.2% であった。内容は ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇, ALP 上昇等の肝機能検査値の異常変動ならびに好酸球増多が主なものであった。いずれの副作用(症状・臨床検査値)も軽度または中等度であり, 重篤なものはなかった。発現した副作用は, 既存のカルバペネム系抗菌薬においても認められているものであり, カルバペネム系抗菌薬で危惧される中枢神経系の副作用は, 本試験では観察されなかった。また, 既存のカルバペネム系抗菌薬における臨床試験時の副作用の発現頻度は, 症状の副作用で 0.0~11.1%, 臨床検査値異常変動の副作用で 20.9~39.5% であり¹⁰⁻¹⁶⁾, 本治験における発現頻度は, これらの成績と変わるものではなかった。

以上の成績より, 本薬剤は, 内科領域において注射用抗菌薬が適応となる各種感染症に対して, 1 回 250 mg または 500 mg, 1 日 2~3 回投与により, 十分な治療効果を有するものと考えた。なお, 検討症例数が少なかった扁桃周囲膿瘍および胆嚢炎については, 耳鼻咽喉科領域¹⁷⁾ならびに外科領域¹⁸⁾において別途臨床試験成績が報告されている。

文 献

- 1) Mori M, Hikida M, Nishihara T, et al: Comparative stability of carbapenem and penem antibiotics to human recombinant dehydropeptidase-I. J Antimicrob Chemother 37: 1034~1036, 1996

- 2) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000 年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力。日化療会誌 51: 179 ~ 208, 2003
- 3) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000 年分離グラム陰性菌に対する抗菌力。日化療会誌 51: 209 ~ 232, 2003
- 4) Tsuji M, Ishii Y, Ohno A, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 42: 94 ~ 99, 1998
- 5) 三和秀明, 木村美司, 地主 豊, 他: Doripenem の抗緑膿菌活性。日化療会誌 53 (Suppl 1) 80 ~ 91, 2005
- 6) 嶋田甚五郎, 山口恵三, 柴 孝也, 他: Doripenem の前期第 II 相臨床試験。日化療会誌 53 (Suppl 1) 143 ~ 156, 2005
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改正について。Chemotherapy 43: 63 ~ 84, 1995
- 8) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687 ~ 689, 1991
- 9) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 43: 1995
- 10) 副島林造, 松島敏春, 川根博司, 他: 呼吸器感染症に対する MK-0787/MK-0791 と Piperacillin の薬効比較試験。Kansenshougaku Zasshi 60: 345 ~ 377, 1986
- 11) 原 耕平, 河野 茂, 古賀宏延, 他: 慢性気道感染症に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 613 ~ 637, 1992
- 12) 原 耕平, 平賀洋明, 大道光秀, 他: 細菌性肺炎に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 509 ~ 531, 1992
- 13) 原 耕平, 河野 茂, 古賀宏延, 他: 慢性気道感染症に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1426 ~ 1450, 1992
- 14) 原 耕平, 坂本 晃, 小森清和, 他: 細菌性肺炎に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1346 ~ 1364, 1992
- 15) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 磐, 他: 慢性気道感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。日化療会誌 43: 63 ~ 84, 1995
- 16) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 磐, 他: 細菌性肺炎に対する biapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。日化療会誌 43: 41 ~ 62, 1995
- 17) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 宮本直哉: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する doripenem 臨床効果と組織移行性。日化療会誌 53 (Suppl 1) 293 ~ 302, 2005
- 18) 谷村 弘, 相川直樹, 炭山嘉伸, 他: 外科感染症における doripenem の体内動態と臨床効果。日化療会誌 53 (Suppl 1) 260 ~ 272, 2005

A study of doripenem efficacy and safety in internal medicine

Atsushi Saito¹⁾, Jingoro Shimada²⁾, Kohya Shiba³⁾ and Takeshi Inamatsu⁴⁾

¹⁾Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa, Japan

²⁾St. Marianna University School of Medicine

³⁾Department of Internal Medicine (Department of Infection Control) The Jikei University

⁴⁾Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center

We conducted a late phase II study of doripenem(DRPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in internal medicine.

1. Clinical efficacy

DRPM was administered at a dose of 250 mg b.i.d., 250 mg t.i.d., or 500 mg b.i.d. for 3 to 14 days in patients with chronic respiratory tract infection, pneumonia, pulmonary suppuration, pyothorax, peritonsillar abscess, and cholecystitis. Overall efficacy was 87.6% (92/105). By disease, efficacy for patients with secondary infections associated with chronic respiratory disease was 93.1% (27/29) and for those with pneumonia, etc., 84.9% (62/73). A clinical efficacy evaluation of " effective " or " highly effective " was obtained in two patients with acute upper respiratory tract infection and in one with biliary tract infection.

2. Bacteriological effect

Bacterial eradication was observed in all 36 patients in whom changes in bacterial count from the baseline were investigated. Bacterial eradication was 100.0%.

3. Safety

Nonlaboratory adverse drug reactions occurred in two of 108 patients(1.9%) and laboratory adverse drug reactions in 32 of 106 patients (30.2%).

These results suggest that DRPM at a dose of 250 mg b.i.d., 250 mg t.i.d., or 500 mg b.i.d. has sufficient therapeutic effect on patients with infection in internal medicine.